

13 DEC 2004

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 12 月 24 日 (24.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/105830 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/381, 31/122, 31/21, 31/397,
31/445, 31/473, 31/55, 45/00, A61P 25/28, 43/00(ONO, Satoshi) [JP/JP]; 〒930-0801 富山県 富山市 中
島三丁目 2-5 Toyama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/04292

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2003 年 4 月 3 日 (03.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

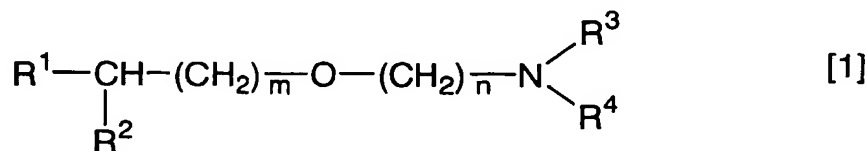
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-173483 2002 年 6 月 14 日 (14.06.2002) JP(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 中田 恭史
(NAKADA, Yasushi) [JP/JP]; 〒939-8026 富山県 富山
市 山室荒屋新町 4 2 5 番地 Toyama (JP). 中川 昌也
(NAKAGAWA, Masaya) [JP/JP]; 〒930-0386 富山県 中
新川郡 上市町 中肯出 67 番地 Toyama (JP). 小野 哲添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS IMPROVING BRAIN FUNCTION AND METHOD FOR IMPROVING BRAIN
FUNCTION

(54) 発明の名称: 脳機能を改善する医薬組成物および脳機能を改善するための方法

(57) Abstract: When combined
with a compound having an
acetylcholine esterase inhibitory
effect, an alkyl ether derivative
represented by the following
general formula [1] or its salt: [1]
wherein R¹, R², R³, R⁴, m and nare each as defined in the description; synergistically enhances an anti-hypoxia effect. Thus, this combination is useful as a method
of improving brain function. A medicinal composition containing the combination of the compounds as described above is useful
in treating and preventing dysmnnesia caused by intracerebral acetylcholine nerve hypofunction or selective cell death occurring in
cerebrovascular dementia, senile dementia, Alzheimer's disease, after effect of ischemic encephalopathy and cerebral stroke.

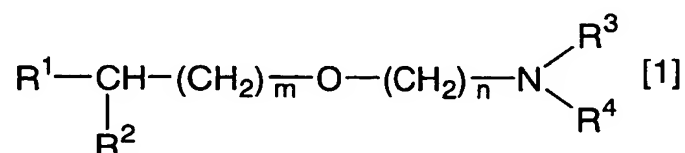
[続葉有]

WO 03/105830 A1



(57) 要約:

次の一般式



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n は、明細書の記載のとおり」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせることにより、抗ハイポキシア作用を相乗的に増強することから、本発明の組み合わせは脳機能を改善する方法として有用である。また、本発明の組み合わせに係る化合物を含有する医薬組成物は、脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中における、脳内アセチルコリン神経の機能低下あるいは選択的な細胞死を原因とした記憶障害の治療・予防に有用である。

明細書

脳機能を改善する医薬組成物および脳機能を改善するための方法

技術分野

本発明は、アルキルエーテル誘導体およびアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物を含有する脳機能を改善するための医薬組成物および脳機能を改善するために、アルキルエーテル誘導体およびアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物を組み合わせ使用する方法に関する。

背景技術

脳血管障害後遺症や各種脳神経変性疾患において、脳神経細胞の機能低下と脳神経細胞死は密接な関係にあると言われている。特に脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中では、脳内アセチルコリン神経の機能低下あるいは選択的な細胞死を原因とした記憶障害が発生する。

この記憶障害に対する対症療法のための医薬として、例えば、タクリン、ドネペジルなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物が用いられている。

一方、抗ハイポキシア作用は、インピトロ（試験管内実験）で神経細胞保護効果の評価に用いられ、インピボ（生体内実験）でも神経細胞保護効果を有する化合物が同作用を示すことが報告されている [アナルス・オブ・ニューヨーク・アカデミー・オブ・サイエンス (Ann. N. Y. Acad. Sci.)、第 890 巻、第 406-420 頁、1999 年]。また、抗ハイポキシア作用は、脳内アセチルコリン神経を賦活する化合物やアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示すタクリン（1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-アクリジナミン・塩酸塩）にも認められることが報告されている [ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Jpn. J. Pharmacol.)、第 62 巻、第 81-86 頁、1993 年]。

従って、インピボにおける抗ハイポキシア作用を検討することは、神経細胞保護効果と脳内アセチルコリン神経賦活効果を各々単独あるいは併せ持つ化合物の評価方法として位置付けることができる。

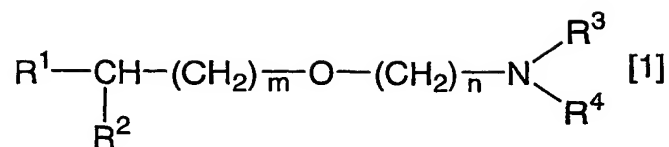
特開平 3-232830 および特開平 4-95070 に記載の 1, 2-エタンジオール誘

導体またはその塩は、脳機能改善剤として有用な化合物であり、特に、(R)-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ]エタノール・塩酸塩（以下、T-588と称する。）は、好ましい化合物である。そして、T-588は、抗ハイポキシア作用と抗健忘作用を有し、脳内アセチルコリンの遊離を促進することが報告されている[ソシエティ・フォー・ニューロサイエンス・アブストラクツ(SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts)、第21巻、第947頁、1995年]。また、アミロイドβタンパク質による神経細胞死に対し、保護作用を発揮すること[ソシエティ・フォー・ニューロサイエンス・アブストラクツ(SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts)、第24巻、パート1、第228頁、1998年]および神経成長因子の作用増強作用を発揮すること(WO96/12717)が知られている。しかし、T-588の脳機能改善作用、とりわけ抗ハイポキシア作用を増強する薬物、方法に関しては報告されていない。

現在、脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後遺症および脳卒中における、脳内アセチルコリン神経の機能低下あるいは選択的な細胞死を防止する観点で、神経細胞保護作用を有する化合物が検討されているが、その治療効果は定かでない。また、アルツハイマー病治療薬を含む脳機能改善薬として市販されているアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、タクリン、ドネペジル、ガランタミンなど）は、肝毒性や、脳神経系以外のアセチルコリン神経賦活に伴う副作用を有する点が問題である。そして、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の副作用軽減を目的として、例えば、イデベノンのような脳循環代謝改善剤とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤との組み合わせ（特開平 10-259126）や神経成長因子様の作用をもつ化合物（SR57746A）とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤との組み合わせ（WO99/25363）などが試みられている。

発明の開示

本発明者らは、鋭意研究を行った結果、T-588を含む、次の一般式[1]



「式中、 R^1 は、置換されていてもよい複素環式基を； R^2 は、水素原子またはヒドロキシル基を； R^3 および R^4 は、同一もしくは異なって置換されていてもよいアルキル基、または R^3 および R^4 が、それらが結合する窒素原子と一緒に
5 なって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を； m は、1～5の整数を； n は、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩と、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物を組み合わせることにより、抗ハイポキシア作用が、相乗的に増強されることを見出した。そして、一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する
10 化合物との組み合わせが脳機能を改善する方法として有用であることから本発明を完成するに至った。

以下、本発明について詳述する。

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

- 15 ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチル基などの直鎖状または分岐鎖状の C_{1-12} アルキル基を；低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状の C_{1-6} アルキル基を；アル
20 コキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状の C_{1-12} アルキルオキシ基；低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシおよび
25 ヘキシルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状の C_{1-6} アルキルオキシ基；アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、

ヘプテニルおよびオクテニルなどの C_{2-12} アルケニル基を；低級アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどの C_{2-6} アルケニル基を；アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシおよびオクテニルオキシ基などの C_{2-12} アルケニルオキシ基を；低級アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシおよびヘキセニルオキシ基などの C_{2-6} アルケニルオキシ基を；アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニルおよびペンチニルなどの C_{2-6} アルケニル基を；シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基を；アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどの C_{1-12} アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオおよびヘキシルチオなどの C_{1-6} アルキルチオ基を；アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アリールオキシ基とは、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、インダニルオキシおよびインデニルオキシ基を；アル低級アルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチルおよびフェネチル基などのアル C_{1-6} アルキル基を；アル低級アルケニル基とは、シンナミル基などのアル C_{2-6} アルケニル基を；アル低級アルコキシ基とは、フェニルメチルオキシおよびナフチルメチルオキシ基などのアル C_{1-6} アルコキシ基を；アル低級アルキルチオ基とは、フェニルメチルチオおよびナフチルメチルチオ基などのアル C_{1-6} アルキルチオ基を；低級アルキレンジオキシ基とは、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシ基などの C_{1-6} アルキレンジオキシ基を；低級アシル基とは、ホルミル、アセチルおよびエチルカルボニル基などの C_{1-6} アシル基を；アロイル基とは、ベンゾイルおよびナフチルカルボニル基などのアリールカルボニル基を；アル低級アルケノイル基とは、シンナモイル基などのアル C_{2-6} アルケノイル基を；低級アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-

プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルまたはペンチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基を；アリールスルホニル基とは、フェニルスルホニル、*p*-トルエンスルホニルおよびナフチルスルホニル基などを；低級アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、*n*-プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、*n*-ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、*sec*-ブチルスルホニルオキシ、*tert*-ブチルスルホニルオキシまたはペンチルスルホニルオキシなどの C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基を；アリールスルホニルオキシ基とは、フェニルスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシおよびナフチルスルホニルオキシ基などを；アル低級アルキルスルホニル基とは、ベンジルスルホニルなどのアル C_{1-6} アルキルスルホニル基を；低級アルキルスルホニルアミノ基とは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなどの C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基を；アリールスルホニルアミノ基とは、フェニルスルホニルアミノ、*p*-トルエンスルホニルアミノおよびナフチルスルホニルアミノ基などを；環状アミノ基とは、アゼチジニル、ピロジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、モルホルル、チオモルホルル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリル、キヌクリジニルおよびイミダゾリニルなどの該環を形成する異項原子として一つ以上の窒素原子を含み、さらに一つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでもよい4員～7員環、縮合環または架橋環の環状アミノ基を；また複素環式基とは、上記した環状アミノ基並びに、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロニリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、フリニル、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-4H-1-チアナ

フチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ [b] ジオキサニル、イミ
ダゾ [2,3-a] ピリジル、ベンゾ [b] ピペラジニル、クロメニル、イソ
チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソイン
ドリル、イソキノリル、1,3-ベンゾジオキサソリルおよび1,4-ベンゾジオ
5 キサニル基などの該環を形成する異項原子として一つ以上の酸素原子もしくは
硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少
なくとも一つ以上の異項原子を5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複
素環式基を；含窒素飽和6員複素環式基とは、ピペリジン、ピペラジン、ペル
ヒドロピリミジン、ペルヒドロピリダジンなどの異項原子として窒素原子を含
10 む飽和の6員環基を意味する。

R^1 の複素環式基は、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、低級アル
キル、アリール、アル低級アルキル、低級アルコキシ、アル低級アルコキシ、
アリールオキシ、カルバモイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルケニル、
低級アルケニルオキシ、アル低級アルキルチオ、アル低級アルキルスルホニル、
15 アリールスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルア
ミノもしくは保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキ
シル基、ニトロ基、複素環式基、オキソ基および低級アルキレンジオキシ基な
どから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

R^3 、 R^4 のアミノ基、 R^3 および R^4 が結合する窒素原子と一緒に形成
20 される環状アミノ基は、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、低級アル
キル、アリール、アル低級アルキル、アル低級アルケニル、アロイル、アル
低級アルケノイルおよび複素環式基などから選ばれる一つ以上の基で置換さ
れていてもよい。

また、上記の R^1 、 R^3 、 R^4 並びに R^3 および R^4 が結合する窒素原子と一緒に
25 になって形成される環状アミノ基における置換基は、ハロゲン原子、保護され
ていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護さ
れていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシル、
シクロアルキル基、アル低級アルキル基などから選ばれる一つ以上の基でさら
に置換されていてもよい。

- カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ブチルおよび tert-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス（p-メトキシフェニル）メチルなどのアル低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-プロモベンゾイルメチルおよび p-メタンスルホンルベンゾイルメチルなどのアシルー低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび 2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲノー低級アルキル基；2-（トリメチルシリル）エチルなどの低級アルキルシリルー低級アルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシー低級アルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式ー低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび 2-（トリメチルシリル）エトキシメチルなどの低級アルコキシー低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアルー低級アルコキシー低級アルキル基；メチルチオメチルおよび 2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオー低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオー低級アルキル基；1,1-ジメチルー2-プロペニル、3-メチルー3-ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび tert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。
- 25 ヒドロキシル保護基としては、通常の水素キシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1

ージメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブromoエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、1-エトキシエチルおよび1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシ-および低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどの低級アルキル-およびアリール-スルホニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ブromoベンジルオキシカルボニル、(モノ-、ジ-、トリ-)クロロアセチル、

トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、
tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジ
ルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フ
エニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、
5 ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イ
ソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1
-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなど
のアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル低級アル
キル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどの
10 アリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアル
キル-もしくはアリール-スルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンな
どのジ-低級アルキルアミノ-低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒド
ロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒ
ドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアル-低級アルキリデン基；3-ヒド
15 ロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロ
ヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカ
ルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3
-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジ
フェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリール-もしくは
20 はジアル-低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,
3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並び
にトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

一般式〔1〕の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩
基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩
25 を挙げるができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水
素酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル
酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸などの有機カルボン酸と
の塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、
メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩

を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。

一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

成分（A）のアルキルエーテル誘導体またはその塩として好ましいものは、一般式〔1〕において、以下の置換基の組合わせからなる化合物が挙げられる。

（1） R^1 がハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； R^2 がヒドロキシル基； R^3 がアルキル基； R^4 がアルコキシ置換フェニル基で置換されていてもよいアルキル基、または R^3 および R^4 がそれらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； m が1； n が2のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

具体的な化合物の例は、（ベンゾ〔b〕チオフェン-5-イル）-2-〔2-（N,N-ジエチルアミノ）エトキシ〕エタノールである。

（2） R^1 がハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシル基、アルキルチオ基、フェニル基、ピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； R^2 が水素原子； R^3 がハロゲン原子、アルコキシ基もしくはニトロ基で置換されていてもよいフェニル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、アルキルアミノ基、アルキニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基； R^4 がフェニル基で置換され

ていてもよいアルキル基；mが1；nが2～3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

具体的な化合物の例は、2-[[3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)プロピル](メチル)アミノ]-1-エタノールである。

- 5 (3) R^1 がハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； R^2 が水素原子； R^3 または R^4 がヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基、または R^3 および R^4 がそれらが結合する窒素原子と一緒に形成されるアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環；mが1；
10 nが2～3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

具体的な化合物の例は、1-[2-[2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]-3-アゼチジノールである。

- 一般式[1]のアルキルエーテル誘導体またはその塩は、特開平3-47158、
15 特開平3-232830、特開平4-95070、WO99/31056、WO00/76957、PCT/JP02/10827などに記載の方法で製造することができる。

本発明で使用される成分(B)のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

- タクリン(Tacrine)；ドネペジル(donepezil)に代表される特開平 1-79151
20 に記載の化合物；リバスチグミン(rivastigmine)に代表される特開昭 61-225158 に記載の化合物；ガランタミン(Galanthamine)に代表される特開昭 62-215527 に記載の化合物；ヒュペリジン(Huperzine)に代表される米国特許 5177082 に記載の化合物；イピダクリン(ipidacrine)；ザナペジル(Zanapezil)に代表される特開平 5-140149 に記載の化合物；フェンセリン
25 (Phenserine)；キロスチグミン(Quilostigmine)；ガンスチグミン(Ganstigmine)；エンサクリン(Ensaculin)に代表される WO92/18493 に記載の化合物；T-82に代表される特開平 5-279355 に記載の化合物など。これらの中で、成分(B)としてさらに好ましいものとして、タクリンおよびドネペジルが挙げられる。

一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物またはその塩を含有する医薬組成物を製剤化する場合、医薬上許容される賦形剤、担体、希釈剤および安定化剤などの製剤助剤を適宜用いて、常法により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、注射剤または点眼剤などの製剤とすることができる。この製剤は、経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択できるが、経口投与の場合、通常成人に対して1日当たり、0.01～500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

成分（A）と成分（B）の配合割合は、適宜選択されるが、成分（A）1重量部に対し、成分（B）0.0005～1重量部である。

成分（A）と成分（B）の使用量は、その組合わせにより異なるが、例えば、成分（B）のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物の使用量は、末梢神経症状（主に下痢、涙、ヨダレなど副交感神経に基づく作用）が顕著に発現しない量であればよい。例えば、ドネペジルで、1日当たり約0.05mg～10mg；ザナペジルで、1日当たり約1mg～120mg；タクリンで、1日当たり約5mg～200mg；イピダクリンで、1日当たり約10mg～300mg；リバステグミンで、1日当たり約0.5mg～20mgである。

また、成分（A）の使用量は、成分（B）のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物の種類により異なるが、1日当たり、0.01～500mgである。

実施例

以下に一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせによる神経細胞の賦活および保護作用について説明する。

抗ハイポキシア作用

（検体化合物）

化合物 A1：T-588

化合物 A2：2-[[3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)

プロピル] (メチル) アミノ] - 1 - エタノール・1 / 2 フマル酸塩

化合物 A3: 1 - [3 - [2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エトキシ]
プロピル] - 3 - アゼチジノール・マレイン酸塩

化合物 B1: ドネペジル

5 化合物 B2: タクリン

化合物 C1: イデベノン

化合物 C2: SR57746A

なお、試験化合物 A1、A2、A3、B1、B2 は蒸留水に溶解し、試験化合物 C1、
C2 は 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁して使用した。

10 (試験方法)

試験は、ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Jpn. J. P
harmacol.)、第62巻、第81頁、1993年に記載の方法に準じて行った。

15 1群6~10匹のddY系雄マウス(4-5週齢)に蒸留水に溶解または0.5%メチル
セルロース溶液に懸濁した試験化合物を経口投与する。投与30分後に、マウ
スを300mLのガラス容器に入れ、このガラス容器に4%酸素および96%窒素か
らなる混合気体を5L/分の流量で通気し、通気開始からマウスが死亡するまで
の時間を測定した。対照群には蒸留水を経口投与した。

試験化合物の抗ハイポキシア作用は次式:

(試験化合物投与群のマウス生存時間 / 対照群のマウス生存時間) × 100 (%)

20 より求めた。その結果を表1~表3に示す。

表 1

化合物(1)	用量(mg/kg)	化合物(2)	用量(mg/kg)	抗ハイポキシア作用(%)
対照	—	—	—	100
化合物 A1	10	—	—	137
化合物 B1	3	—	—	119
化合物 B2	10	—	—	127
化合物 A1	10	化合物 B1	3	211
化合物 A1	10	化合物 B2	10	172

表 2

化合物(1)	用量(mg/kg)	化合物(2)	用量(mg/kg)	抗ハイポキシア作用(%)
対照	—	—	—	100
化合物 A2	10	—	—	114
化合物 A3	10	—	—	111

14

化合物 B1	3	—	—	104
化合物 B2	10	—	—	107
化合物 A2	10	化合物 B1	3	168
化合物 A2	10	化合物 B2	10	172
化合物 A3	10	化合物 B1	3	190
化合物 A3	10	化合物 B2	10	149

表 3

化合物(1)	用量(mg/kg)	化合物(2)	用量(mg/kg)	抗ハイポキシア作用(%)
対照	—	—	—	100
化合物 C1	100	—	—	104
化合物 C1	300	—	—	108
化合物 C1	300	化合物 B1	3	100
化合物 C2	30	—	—	100
化合物 C2	100	—	—	123
化合物 C2	100	化合物 B1	3	111

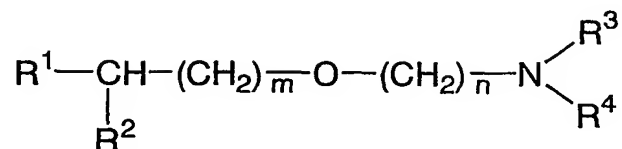
産業上の利用可能性

- 5 一般式〔1〕のアルキルエーテル誘導体またはその塩とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物を組み合わせることにより、抗ハイポキシア作用が相乗的に増強される。従って、本発明の組み合わせは脳機能を改善する方法として有用である。また、本発明の組み合わせに係る化合物を含有する医薬組成物は、脳血管性痴呆、老年性痴呆、アルツハイマー病、虚血性脳障害の後
- 10 遺症および脳卒中における、脳内アセチルコリン神経の機能低下あるいは選択的な細胞死を原因とした記憶障害の治療・予防に有用である。

請求の範囲

1. 以下の成分（A）および成分（B）を含有し、脳機能を改善する医薬組成物。

成分（A）：一般式、



「式中、 R^1 は、置換されていてもよい複素環式基を； R^2 は、水素原子またはヒドロキシル基を； R^3 および R^4 は、同一もしくは異なって置換されていてもよいアルキル基、または R^3 および R^4 が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成される置換されていてもよい環状アミノ基を； m は、1～5の整数を； n は、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩。

成分（B）：アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する（A）成分以外の化合物またはその塩。

2. 成分（A）の一般式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m および n が以下（1）～（3）いずれかの組合わせである化合物である請求項1記載の脳機能を改善させる医薬組成物。

（1） R^1 がハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； R^2 がヒドロキシル基； R^3 がアルキル基； R^4 がアルコキシ置換フェニル基で置換されていてもよいアルキル基、または R^3 および R^4 がそれらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； m が1； n が2のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

（2） R^1 がハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシル基、アルキルチオ基、フェニル基、ピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； R^2 が水素原子； R^3 がハロゲン原子、アルコキシ基もしくはニトロ基で置換されてい

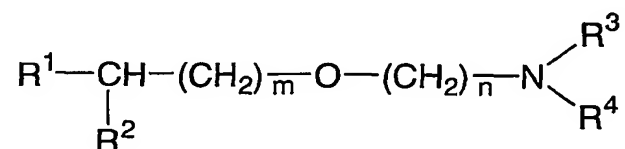
もよいフェニル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、アルキルアミノ基、アルキニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基； R^4 がフェニル基で置換されていてもよいアルキル基； m が1； n が2～3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

- 5 (3) R^1 がハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； R^2 が水素原子； R^3 または R^4 がヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基、または R^3 および R^4 がそれらが結合する窒素原子と一緒に形成されるアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； m が1； n が2～3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

3. 成分(B)がタクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ヒュペリジン、イピダクリン、ザナペジル、フェンセリン、キロスチグミン、ガンスチグミン、エンサクリン、T-82から選ばれる一つ以上の化合物である請求項1または2記載の脳機能を改善させる医薬組成物。

4. 以下の成分(A)および成分(B)を組み合わせる脳機能改善のために使用する方法。

成分(A)：一般式、



- 20 「式中、 R^1 は、置換されていてもよい複素環式基を； R^2 は、水素原子またはヒドロキシル基を； R^3 および R^4 は、同一もしくは異なって置換されていてもよいアルキル基、または R^3 および R^4 が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成される置換されていてもよい環状アミノ基を； m は、1～5の整数を； n は、1～6の整数を、それぞれ示す。」

- 25 で表されるアルキルエーテル誘導体またはその塩。

成分(B)：アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する(A)成分以外の化合物またはその塩。

5. 成分 (A) の一般式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m および n が以下 (1) ~ (3) いずれかの組合わせである化合物である請求項 4 記載の方法。

(1) R^1 がハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； R^2 がヒドロキシル基； R^3 がアルキル基； R^4 がアルコキシ置換フェニル基で置換されていてもよいアルキル基、または R^3 および R^4 がそれらが結合する窒素原子と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； m が1； n が2のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

(2) R^1 がハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシル基、アルキルチオ基、フェニル基、ピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； R^2 が水素原子； R^3 がハロゲン原子、アルコキシ基もしくはニトロ基で置換されていてもよいフェニル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、アルキルアミノ基、アルキニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基； R^4 がフェニル基で置換されていてもよいアルキル基； m が1； n が2~3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

(3) R^1 がハロゲン原子、アルキル基、フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよいベンゾチエニル基またはベンゾフラニル基； R^2 が水素原子； R^3 または R^4 がヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル基、または R^3 および R^4 が、それらが結合する窒素原子と一緒になって形成されるアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペリラジン環もしくはモルホリン環； m が1； n が2~3のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

6. 成分 (B) がタクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ヒュペリジン、イピダクリン、ザナペジル、フェンセリン、キロスチグミン、ガンスチグミン、エンサクリン、T-82から選ばれる一つ以上の化合物である請求項 4 または 5 記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04292

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/381, A61K31/122, A61K31/21, A61K31/397, A61K31/445,
A61K31/473, A61K31/55, A61K45/00, A61P25/28, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/381, A61K31/122, A61K31/21, A61K31/397, A61K31/445,
A61K31/473, A61K31/55, A61K45/00, A61P25/28, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),
EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	IKEDA, Ken et al., T-588, a novel neuroprotective agent, delays progression of neuromuscular dysfunction in wobbler mouse motoneuron disease, Brain Research, 2000, Vol.858, No.1, pages 84 to 91	1-3
Y	WO 98/06697 A1 (SCHERING COP.), 19 February, 1998 (19.02.98), Full text; particularly, Claims; page 4 & JP 2000-500786 A & EP 922029 A1	1-3
Y	WO 98/05292 A2 (SCHERING CORP.), 12 February, 1998 (12.02.98), Full text; particularly, Claims; page 25 & JP 2000-501117 A & US 5889006 A & EP 938483 A2 & US 6043255 A	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 July, 2003 (07.07.03)

Date of mailing of the international search report
22 July, 2003 (22.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04292

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/01425 A1 (SCHERING CORP.), 15 January, 1998 (15.01.98), Full text; particularly, Claims; page 4 & JP 11-514671 A & EP 912515 A1	1-3
Y	JP 2001-523642 A (SANOFI-SANTE LABO.), 27 November, 2001 (27.11.01), Full text & WO 99/25363 A1 & EP 1030671 A1 & US 2003/0092737 A1	3
A	ONO, Satoshi et al., Protective Effect of R(-)-1-(Benzo[b]thiophen-5-yl)-2-[2-(N, N-diethylamino)ethoxy]ethanol hydrochloride (T-588), a Novel Cerebral Activator, against Experimental Cerebral Anoxia, Japan. J. Pharmacol., 1993, Vol.62, No.1, pages 81 to 86	1-3
A	EP 383281 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.), 22 August, 1990 (22.08.90), Full text & JP 3-232830 A & JP 3-47158 A & JP 3-197422 A & US 5280032 A & US 5472984 A & US 5612381 A & US 5658904 A & US 5719150 A & US 5872117 A	1-3
A	JP 4-95070 A (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.), 27 March, 1992 (27.03.92), Full text (Family: none)	1-3
A	EP 1186594 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.), 13 March, 2002 (13.03.02), Full text & WO 00/76957 A1	1-3
P, A	WO 03/035647 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.), 01 May, 2003 (01.05.03), Full text (Family: none)	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04292

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-6

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 4 to 6 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/381, A61K31/122, A61K31/21, A61K31/397, A61K31/445, A61K31/473, A61K31/55, A61K45/00, A61P25/28, A61P43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/381, A61K31/122, A61K31/21, A61K31/397, A61K31/445, A61K31/473, A61K31/55, A61K45/00, A61P25/28, A61P43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	IKEDA, Ken et al., T-588, a novel neuroprotective agent, delays progression of neuromuscular dysfunction in wobbler mouse motoneuron disease, Brain Research, 2000, Vol. 858, No. 1, pp. 84-91	1-3
Y	WO 98/06697 A1 (SCHERING CORPORATION) 1998. 02. 19, 全文、特に、Claims、page 4 & JP 2000-500786 A & EP 922029 A1	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 07. 07. 03		国際調査報告の発送日 22.07.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 新 留 素 子 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/04292

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 98/05292 A2 (SCHERING CORPORATION) 1998. 02. 12, 全文、特に、Claims、page 25 & JP 2000-501117 A & US 5889006 A & EP 938483 A2 & US 6043255 A	1 - 3
Y	WO 98/01425 A1 (SCHERING CORPORATION) 1998. 01. 15, 全文、特に、Claims、page 4 & JP 11-514671 A & EP 912515 A1	1 - 3
Y	JP 2001-523642 A (サノフィーサンテラボ) 2001. 11. 27, 全文 & WO 99/25363 A1 & EP 1030671 A1 & US 2003/0092737 A1	3
A	ONO, Satoshi et al., Protective Effect of R(-)-1-(Benzo[b]thiophen-5-yl)-2-[2-(N,N-diethylamino)ethoxy]ethanol hydrochloride(T-588), a Novel Cerebral Activator, against Experimental Cerebral Anoxia, Japan. J. Pharmacol., 1993, Vol. 62, No. 1, pp. 81-86	1 - 3
A	EP 383281 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) 1990. 08. 22, 全文 & JP 3-232830 A & JP 3-47158 A & JP 3-197422 A & US 5280032 A & US 5472984 A & US 5612381 A & US 5658904 A & US 5719150 A & US 5872117 A	1 - 3
A	JP 4-95070 A (富山化学工業株式会社) 1992. 03. 27, 全文 (ファミリーなし)	1 - 3
A	EP 1186594 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) 2002. 03. 13, 全文 & WO 00/76957 A1	1 - 3
P A	WO 03/035647 A1 (富山化学工業株式会社) 2003.05.01, 全文 (ファミリーなし)	1 - 3

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4-6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲4-6は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。